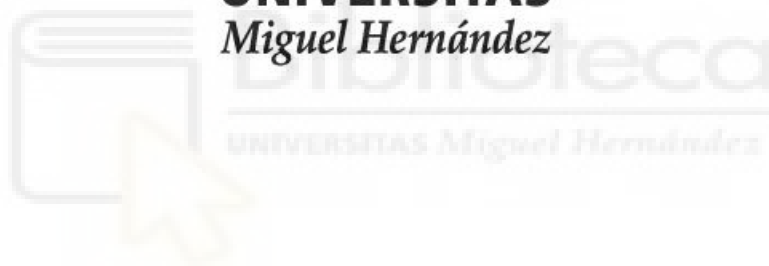


UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



Título del Trabajo de Fin de Grado: Rasgos fenotípicos de la enfermedad de von Recklinghausen en la edad pediátrica.

Autor: Gómez-Olit Pérez, Manuel.

Tutora: Betloch Mas, María Isabel.

Departamento de medicina clínica, área de Dermatología.

Curso académico: 2022-2023.

Convocatoria de Febrero.

ÍNDICE

1) Resumen y palabras clave	3
2) Abreviaturas y acrónimos	7
3) Introducción	8
4) Hipótesis de trabajo	12
5) Objetivos	13
6) Material y métodos	14
7) Resultados	18
8) Discusión	23
9) Conclusiones.....	29
10) Bibliografía	30
11) Anexos	35

1) RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

1.1 RESUMEN

Introducción: La enfermedad de von Recklinghausen, también denominada neurofibromatosis tipo 1 (NF1), es el síndrome neurocutáneo más frecuente. Clásicamente, se ha asociado a la presencia de manchas café con leche, neurofibromas, efélides axilares e inguinales, gliomas ópticas, nódulos de Lisch, alteraciones esqueléticas y un aumento del riesgo neoplásico. Sin embargo, su escasa expresividad clínica en edades tempranas de la vida limita su diagnóstico precoz. Así, nuestro objetivo es conocer las características de la población pediátrica local afectada de NF1 y estudiar la relevancia que determinadas variables juegan en el diagnóstico de la NF1.

Material y métodos: Se efectúa un estudio observacional retrospectivo en pacientes menores de 14 años diagnosticados de NF1 en el área de atención del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante durante los últimos 22 años. Se han recogido datos epidemiológicos, diagnósticos y clínicos.

Resultados: Se han seleccionado un total de 22 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 2.9 ± 3.1 años. Se cumplieron los siguientes criterios diagnósticos: 100% manchas café con leche, 59.1% efélides axilares y/o inguinales, 45.4% neurofibromas cutáneos, 27.3% neurofibromas plexiformes, 36.4% gliomas ópticos, 22.7% nódulos de Lisch y 13.6% alteraciones óseas. El 22.7% tenían antecedentes familiares de NF1 y un 54.5% pruebas de diagnóstico genético. Se demostró la relevancia diagnóstica de los antecedentes familiares de NF1 ($p = 0.009$) y de las manchas café con leche ($p = 0.002$), pero no de las efélides ($p = 0.11$) ni del diagnóstico genético ($p = 0.32$).

Conclusiones: Los datos de nuestra serie parecen no diferir de los publicadas en la literatura. Sugerimos que la incorporación de nuevos criterios diagnósticos dermatológicos podría ser de ayuda para facilitar un diagnóstico clínico precoz de NF1 en la edad pediátrica.

1.2 PALABRAS CLAVE

Enfermedad de von Recklinghausen, neurofibromatosis tipo 1, manchas café con leche, criterios diagnósticos.



1.3 ABSTRACT

Introduction: Von Recklinghausen's disease, or neurofibromatosis type 1 (NF1), is the most common neurocutaneous syndrome. Classically, it has been associated with the presence of café-au-lait macules, neurofibromas, freckling in axilla or groin, optic gliomas, Lisch nodules, skeletal disorders, and a higher risk of developing tumours. Yet, its early diagnosis in paediatric age is limited due to little clinical expressivity. Hence, our main objective is to understand the features of the local paediatric population with NF1 and assess the relevance that several variables have in NF1's diagnosis.

Material and methods: An observational and retrospective study was conducted in patients under 14 years of age diagnosed with NF1 and followed by the Hospital General Universitario Dr. Balmis of Alicante along the last 22 years. Epidemiologic, diagnostic, and clinical data were collected.

Results: A total of 22 patients were selected. The mean age at diagnosis was 2.9 ± 3.1 years. The met diagnostic criteria were as follows: 100% café-au-le macules, 59.1% freckling in axilla and/or groin, 45.4% cutaneous neurofibromas, 27.3% plexiform neurofibromas, 36.4% optic gliomas, 22.7% Lisch nodules and 13.6% skeletal disorders. 22.7% patients had family history of NF1 and in 54.5% genetic tests were conducted. Both family history of NF1 ($p = 0.009$) and café-au-le macules ($p = 0.002$) show statistical significance to achieve an early diagnosis, but freckling ($p = 0.11$) and genetic test ($p = 0.32$) did not.

Conclusions: Our cohort data seems to be similar to those published in scientific literature. We suggest that the inclusion of new dermatological diagnostic criteria may be helpful to facilitate an early diagnosis of NF1 in paediatric population.

1.4 KEY WORDS

Von Recklinghausen's disease, neurofibromatosis type 1, café-au-lait spots, diagnostic criteria.



2) ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Abreviatura/ Acrónimo	Definición	Abreviatura/ Acrónimo	Definición
NF1	Neurofibromatosis tipo 1	NF1	Neurofibromina 1
RAS	<i>Rat sarcoma virus</i>	MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>	MCCL	Manchas café con leche
NFc	Neurofibroma cutáneo	NFp	Neurofibroma plexiforme
GO	Glioma óptico	NL	Nódulos de Lisch
LO	Lesión ósea	TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
NIH	<i>National Institutes of Health</i>	CMMRD	Síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo
SL	Síndrome de Legius	NA	Nevus anémico
XGJ	Xantogranuloma juvenil	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MPNST	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
HGU Dr. Balmis	Hospital General Universitario Dr. Balmis	SIP	Sistema de Información Poblacional
DE	Desviación estándar	SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>

3) INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Recklinghausen, también denominada neurofibromatosis tipo 1 (NF1; MIM#162200), fue descrita por el anatomopatólogo Friedrich von Recklinghausen en 1882, y constituye el síndrome neurocutáneo más común a nivel mundial^{1,2}. La mayoría de estudios sitúan su incidencia anual en 1 de cada 2.500-3.500 recién nacidos, sin predilección por sexo o raza, hecho que la cataloga como “enfermedad rara” acorde a la definición de la Comisión Europea^{1,3-6}. Empero, su prevalencia se sitúa en 1 de cada 3.000-4.000 personas, considerándose así una de las enfermedades genéticas más frecuente a nivel mundial³⁻⁵.

La NF1 acontece como resultado de una mutación heterocigótica de línea germinal sobre el gen homónimo, ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2), que es responsable de sintetizar la proteína neurofibromina 1 (NF1), la cual interactuaría con múltiples vías de señalización intracelular, siendo la más relevante la RAS/MAPK/ERK, conocida por su acción protooncogénica^{1,5,7,8}. Así, la NF1 actúa sobre dicha vía con función contrarreguladora, lo que otorga al gen de la NF1 una función supresora tumoral^{1,7,9}. Acorde a la hipótesis de Knudson, los individuos con NF1 nacerían con un alelo mutado, pero el restante generaría suficiente NF1 funcional, siendo la mutación de este segundo alelo lo que actuaría como causa última de la enfermedad^{1,2,10}. Sin embargo, la NF1 no se expresa por igual en todos los tejidos, sino que prepondera en aquellos derivados de la cresta neural, como las células de Schwann, los melanocitos y las células de la médula suprarrenal, hecho que justifica parte del espectro de alteraciones fenotípicas asociadas a la NF1^{2,10}.

Se han hallado más de 3.000 mutaciones relacionadas con la génesis de la NF1, surgiendo el 50% *de novo*, lo cual se explica por la alta tasa de mutagénesis que presenta el susodicho gen^{2,4,5}.

Clínicamente, la NF1 es una enfermedad multisistémica de penetrancia completa, es decir, todos los individuos afectados desarrollan algún tipo de manifestación^{2,4,10}. No obstante, su expresividad es muy variable; la progresión y gravedad de la enfermedad difiere a lo largo de la vida del individuo y también entre los miembros de la misma familia, aunque tengan la misma mutación^{4,9}. La semiología primordial descrita en los sujetos con NF1 son las múltiples manchas o máculas café con leche (MCCL), los neurofibromas cutáneos (NFc) y plexiformes (NFp), las efélides inguinales y axilares, los gliomas ópticos (GO), los nódulos de Lisch (NL), las lesiones óseas (LO) y un incremento de la predisposición a desarrollar tumores^{2-4,8}. Otras comorbilidades comúnmente asociadas son las siguientes: déficit intelectual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), epilepsia...²⁻⁴.

El diagnóstico de NF1 normalmente se alcanza mediante criterios clínicos³⁻⁵, en concreto, mediante los publicados en el año 1988 por los Institutos Nacionales de Salud (en inglés: *National Institutes of Health, NIH*) de los Estados Unidos, que incluyeron las manifestaciones clínicas más frecuentemente halladas en los pacientes con NF1 (**Anexo 1**)¹¹. Originalmente, estos criterios se propusieron para diferenciar la NF1 de la neurofibromatosis tipo 2 y de la schwannomatosis^{11,12}.

Salvo por una revisión hecha en el año 1997, que consideró innecesaria su modificación, los criterios de los *NIH* no se han actualizado desde entonces, a pesar de los grandes avances oftalmológicos, dermatológicos, en neuroimagen y en diagnóstico genético^{11,12}. Las técnicas de análisis genéticos no se incluyeron originalmente en los criterios de los *NIH* por su elevado coste y escasa utilidad al desconocerse aquellas mutaciones responsables de originar la NF1¹¹. Sin embargo, gracias a su perfeccionamiento, se vienen usando como prueba complementaria a los criterios de los *NIH* desde hace años^{3,4}.

Esta situación concluyó en 2021, cuando un comité de expertos en NF1 se reunió con el objetivo de formular una propuesta para actualizar los criterios de los *NIH* (**Anexo 1**)¹³. Dicha iniciativa surgió a consecuencia de tres hechos fundamentales: la sensibilidad de los criterios del *NIH* disminuía considerablemente en la población pediátrica, especialmente en edades inferiores a 7 años (85.3% vs. 58.2%, respectivamente)¹⁴; sucesivamente se iban describiendo nuevas entidades, agrupadas bajo la denominación de síndromes *NF1-like*¹⁵, cuya semiología se solapaba con la de la NF1^{3,14-16} (**Anexo 2**), tales como la neurofibromatosis segmentaria, el síndrome de Legius (SL) y el síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (CMMRD)^{13,14}, pero cuyo tratamiento y pronóstico difiere significativamente del de ésta (p. ej., en el SL no existe un incremento sustancial del riesgo tumoral, pero el CMMRD se asocia a una predisposición a desarrollar tumores malignos superior a la NF1)^{13,15,17}; y, eventualmente, porque empezaron a describirse casos de pacientes con NF1 en quienes, a pesar de no cumplir con los criterios de los *NIH*, se había evidenciado mediante pruebas genéticas que padecían una mutación compatible con la enfermedad (p. ej., las mutaciones p.Arg440, p.Tyr489Cys y p.Arg1947 se asocian a casos más leves que debutan solo con alteraciones pigmentarias)^{8,13,15}. Sin embargo, la comisión no incluyó en su propuesta otros signos cutáneos comunes en los sujetos con NF1, como el nevus anémico (NA) y el xantogranuloma juvenil (XGJ), a pesar de que múltiples autores han abogado por su incorporación a lo largo de los años^{2,15,18}.

La NF1 sigue siendo, al menos actualmente, una patología crónica incurable de evolución impredecible^{1,3,4,19}. Esto obliga a que todos los pacientes, aunque el 50% debuten con formas leves de la enfermedad, requieran de un seguimiento de por vida (**Anexo 3**) y de un abordaje terapéutico multidisciplinar, focalizado en el tratamiento sintomático de las manifestaciones (**Anexo 4**)^{3,4,19}. Mención especial se merece el selumetinib (KOSELUGO®), el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la NF1⁷. Su mecanismo de acción se basa en inhibir

la vía *RAS/MAPK/ERK*, logrando así bloquear la proliferación celular e inducir la apoptosis de células tumorales^{7,20}. Aunque se están intentado ampliar sus indicaciones, actualmente solo está aprobado para tratar NFp sintomáticos y considerados inoperables en niños entre 2 y 18 años^{7,20,21}. Otros fármacos y dianas terapéuticas en estudio se muestran en el **Anexo 5**.

Padecer NF1 se asocia con tasas de mortalidad significativamente mayores, viéndose acortada la esperanza de vida de 10 a 15 años³⁻⁵. De entre las causas de defunción, destacan los tumores malignos como la más común y, dentro de estos, el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST)^{1,3}. Dada la alta tasa de metástasis, su pronóstico es pobre, siendo la supervivencia media de 18 meses tras el debut³. Se origina por la transformación maligna de las células de Schwann que conforman un NFp, así que debe sospecharse ante todo NFp que comienza a doler, ante un incremento de un dolor preexistente, ante un cambio de su consistencia o ante un aumento rápido de su tamaño^{1,3,4,10} (**Anexo 4**).

La calidad de vida también se ve mermada^{3,4}. Las complicaciones estéticas, el dolor y el menor rendimiento académico terminan por originar ansiedad, depresión y aislamiento social. Por ello, se recomienda ofrecer apoyo psicológico y social a familiares y pacientes^{3,4,19}. Así mismo, los pacientes con NF1 han visto sus alternativas terapéuticas ensombrecidas por la pandemia del SARS-CoV-2, ocasionando un mayor decremento de su bienestar^{3,4,6}.

Así pues, teniendo en consideración las modificaciones recientemente implementadas en los criterios diagnósticos de la NF1 unido a la escasez de trabajos actualmente publicados en nuestro medio que busquen constatar los nuevos conocimientos y aquellos ya sabidos sobre la NF1 en la población pediátrica local, el presente trabajo pretende esclarecer esta situación y valorar la importancia de las lesiones cutáneas para el diagnóstico de esta enfermedad.

4) HIPÓTESIS DE TRABAJO

La detección temprana de las lesiones cutáneas asociadas a la NF1 durante la edad pediátrica continúa siendo muy relevante para su diagnóstico precoz pese a los grandes avances de las técnicas diagnósticas de análisis genético.



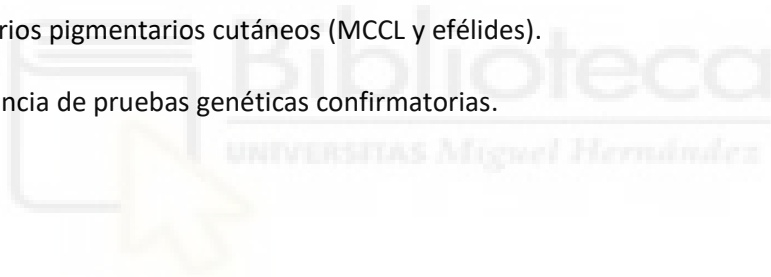
5) OBJETIVOS

5.1 PRIMARIOS

1. Describir las características de los pacientes con NF1 menores de 14 años seguidos en el Hospital General Universitario Doctor Balmis (HGU Dr. Balmis) de Alicante:
 - 1.1. Describir las lesiones cutáneas típicas y atípicas de la NF1.
 - 1.2. Describir las lesiones no cutáneas típicas de la NF1.
 - 1.3. Describir las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la NF1.

5.2 SECUNDARIOS

1. Relacionar la edad al momento del diagnóstico de NF1 con:
 - 1.1. La existencia de antecedentes familiares de NF1.
 - 1.2. Los criterios pigmentarios cutáneos (MCCL y efélides).
 - 1.3. La existencia de pruebas genéticas confirmatorias.



6) MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

6.2 METODOLOGÍA

Se recogieron datos clínicos, diagnósticos y epidemiológicos de todos los pacientes en el área de salud del HGU Dr. Balmis de Alicante diagnosticados de NF1 que, al momento del diagnóstico, tenían entre 0 y 14 años (ambos inclusive) durante el periodo de tiempo que abarca desde el 1 de enero del año 2000 hasta el 31 de agosto del año 2022.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de NF1 acorde a los criterios de los *NIH* de 1988 y/o de Legius de 2021.
- Edad inferior o igual a 14 años al momento del diagnóstico.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sospecha diagnóstica de NF1, definida como el incumplimiento de los criterios de los *NIH* de 1988 y de Legius de 2021.
- Diagnóstico o sospecha diagnóstica de un síndrome NF1-*like*.

6.5 MODO DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES Y TAMAÑO MUESTRAL

Inicialmente, se llevó a cabo una preselección mediante la búsqueda en el archivo de imágenes del servicio de Dermatología (programa Sargonet) de todos aquellos niños que cumplieran con ≥ 1 de los criterios cutáneos para el diagnóstico de NF1. Así, se emplearon como términos de búsqueda las siguientes palabras: “neurofibromatosis”, “manchas café con leche”, “efélides”, “pecas”, “neurofibroma(s)” y “neurofibroma plexiforme”. Como resultado, se recopilaron 640 imágenes, pertenecientes a un total de 69 individuos (**Figura 1**).

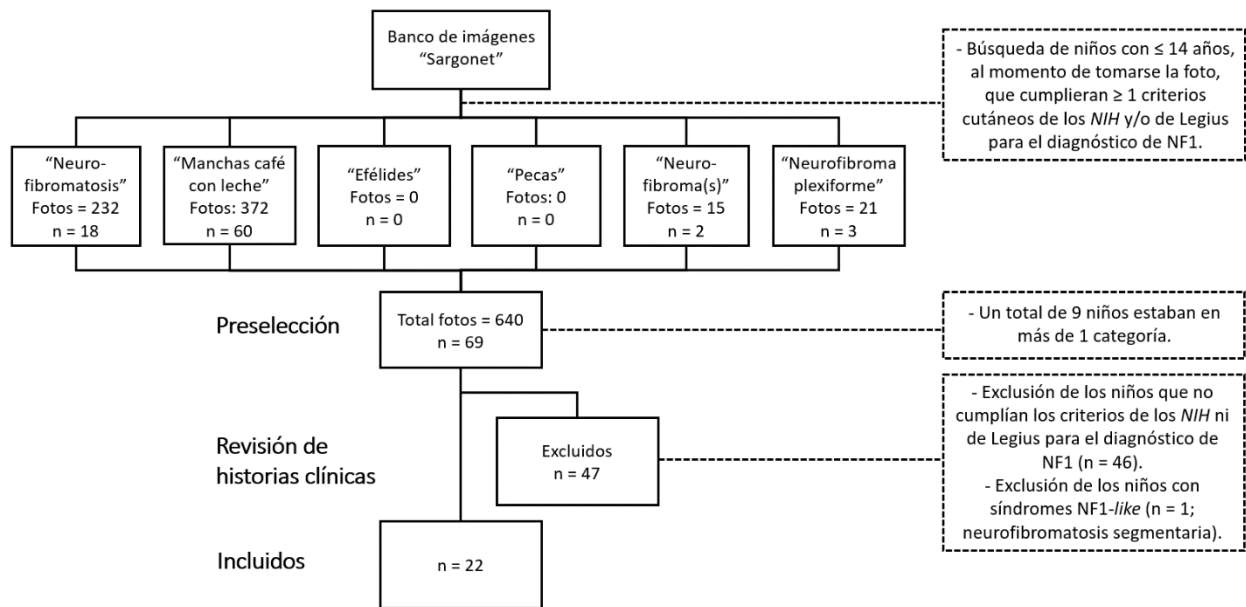


Figura 1: Proceso de selección de pacientes y diagrama de flujo.

Una vez terminada la preselección, se realizó una primera revisión de sus historias clínicas en los programas *Orion* y *Abucasis* para identificar quiénes cumplían estrictamente con los criterios diagnósticos de NF1, resultando un total de 22 individuos seleccionados.

Finalmente, de estos últimos, se llevó a cabo la recogida de los datos de interés, expuestos a continuación, mediante una segunda revisión de sus respectivas historias clínicas en los programas *Orion* y *Abucasis*.

6.6 VARIABLES

Se clasificaron en 5 tipos:

- Variables epidemiológicas: sexo y antecedentes familiares de NF1.
- Variables de diagnóstico: tipo de diagnóstico (clínico o genético), edad al diagnóstico y realización de pruebas de diagnóstico genético.
- Variables clínicas cutáneas: incluye las lesiones cutáneas recogidas en los criterios de los NIH y/o de Legius, así como otras frecuentemente asociadas a la NF1.

- Variables clínicas no cutáneas: incluye aquellas alteraciones de carácter no cutáneo recogidas en los criterios de los *NIH* y/o de Legius.

- Variables clínicas de comorbilidades: incluye entidades adicionales, frecuentemente asociadas a la NF1 de acuerdo a la literatura científica, pero que no están incluidas en los criterios diagnósticos de los *NIH* ni de Legius.

En la sección de “Anexos” se adjunta la hoja con la regida completa de datos (**Anexo 6**) así como más información sobre los mismos (**Anexo 1 y 7**).

6.7 RECOGIDA DE DATOS

Mediante el programa Microsoft Excel para Windows, versión 18.0., se recogieron todas las variables de interés relacionadas con el diagnóstico de NF1 registradas desde que se estableció la sospecha del mismo hasta que los individuos superaran la edad de 14 años durante el periodo de estudio.

La inexistencia de información sobre una variable se interpretó como la ausencia de la misma.

Para proteger la identidad de los pacientes, se anonimizó la información mediante la asignación de un número de registro a cada uno, vinculado a su número SIP correspondiente, y almacenado bajo contraseña conocida únicamente por los investigadores de este proyecto.

6.8 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para alcanzar el objetivo primario, se ha efectuado un análisis descriptivo. Las variables numéricas basales se presentan como media y desviación estándar (DE) y las cualitativas se describen como números absolutos y porcentajes.

Para alcanzar el objetivo secundario, se comparó la edad media al diagnóstico de NF1 con la presencia de antecedentes familiares de NF1; con la consideración de la presencia de MCCL y efélides como criterio diagnóstico, y del diagnóstico genético como criterio diagnóstico.

Para comparar las variables cuantitativas de muestras independientes se empleó el test de U de Mann-Whitney y para muestras dependientes el test de Wilcoxon. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor $p < 0.05$.

Para llevar ambos objetivos a cabo, se empleó el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 27.0.



7) RESULTADOS

7.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DE DIAGNÓSTICO

De los 22 sujetos seleccionados, 11 (50%) eran mujeres y los 11 (50%) restantes varones. 5 (22.7%) individuos presentaban antecedentes familiares de NF1. La edad media al momento del diagnóstico fue de 2.9 (DE \pm 3.1) años. El tiempo medio de seguimiento fue de 9.6 (DE \pm 3.50) años (**Tabla 1**).

En 12 (54.5%) sujetos se practicó una técnica de diagnóstico genético, que fue compatible con la sospecha de NF1 en 10 (83.3%) de ellos, y en los 2 (16.7%) restantes el resultado fue dudoso. El estudio genético jugó un papel decisivo en el diagnóstico de 3 (13.6%) niños, habiendo sido los 19 (86.4%) restantes diagnosticados mediante la semiología y pruebas de imagen (**Tabla 1**).

Características	<i>n</i>	(%)
Total de sujetos	22	(100)
Sexo		
Varón	11	(50)
Mujer	11	(50)
Antecedentes familiares		
Sí	5	(22.7)
No	17	(77.3)
Pruebas genéticas		
Sí	12	(54.5)
No	10	(45.5)
Tipo de diagnóstico		
Clínico	19	(86.4)
Genético	3	(13.6)
Edad al diagnóstico, años		
Media (DE)	2.9 (\pm 3.1)	
Tiempo de seguimiento, años		
Media (DE)	9.6 (\pm 3.5)	

Tabla 1: Información demográfica y diagnóstica de la muestra. DE = Desviación estándar.

7.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS CUTÁNEAS

Fueron 22 (100%) los niños que presentaban MCCL, con una edad media al momento del diagnóstico de 2.2 (DE \pm 3.0) años. Asimismo, 13 (59.1%) niños tenían efélides, con una edad media al diagnóstico de 5.6 (DE \pm 3) años. 10 (45.4%) sujetos tenían NFc, con una edad media al diagnóstico de 7.3 (DE \pm 1.9) años, y 6 (27.3%) tenían NFp, con una edad media diagnóstica de 7.7 (DE \pm 5.2) años (**Figura 2**).

En relación a otras lesiones cutáneas no incluidas en los criterios de *NIH* ni de Legius, un total de 5 (22.7%) individuos presentaba NA, con una edad media al diagnóstico de 2.4 (\pm 2) años; y, en 1 (4.5%), se describió un XGJ (**Figura 2**).

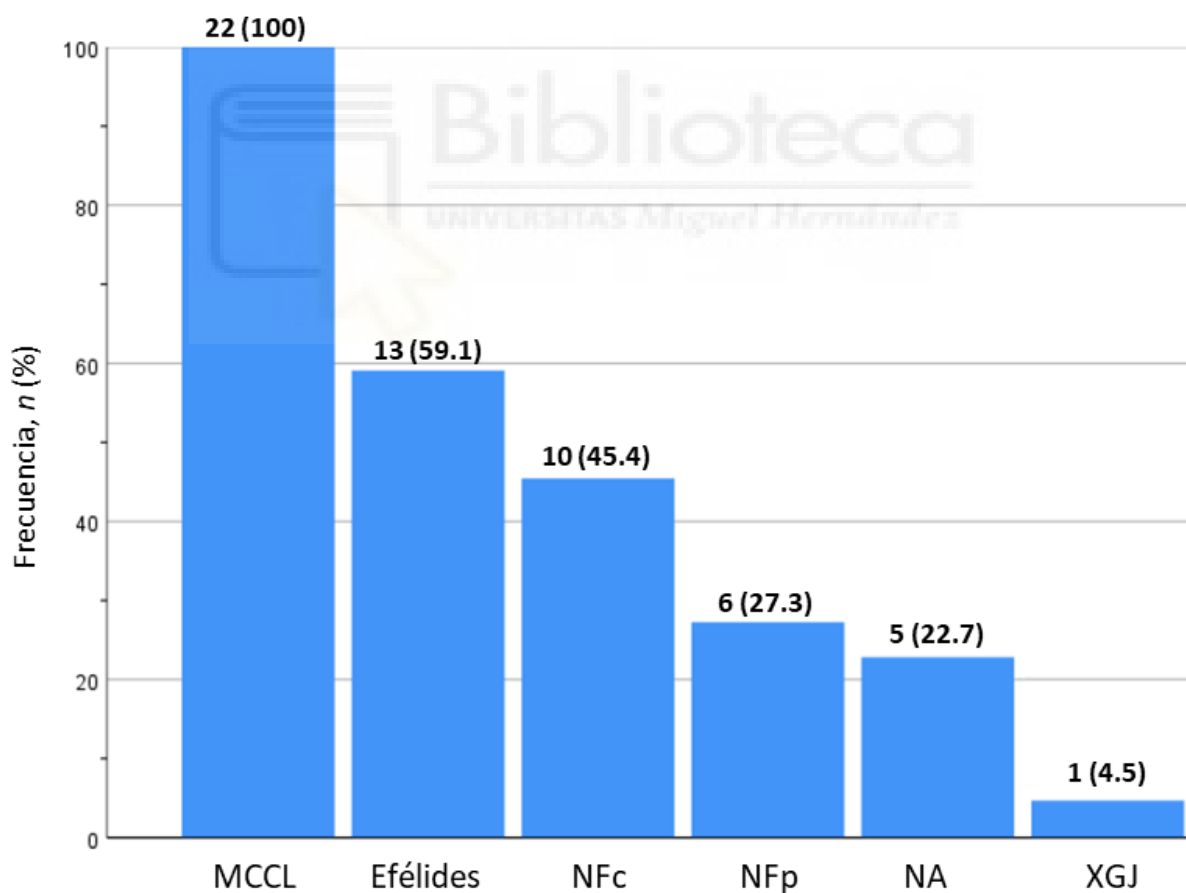


Figura 2: Frecuencia de las manifestaciones clínicas cutáneas. MCCL = Manchas café con leche; NFc = Neurofibroma cutáneo; NFp = Neurofibroma plexiforme; NA = Nevus anémico; XGJ = Xantogranuloma juvenil.

7.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CUTÁNEAS

El número de pacientes que mostraron algún tipo de clínica diferente a las manifestaciones cutáneas fue de 16 (72.7%). Un total de 8 (36.4%) tenían GO, siendo la edad media al momento de su descripción de 5.7 (DE \pm 4) años. En el examen oftalmológico, 5 (22.7%) presentaban NL, con una edad media al diagnóstico de 7.6 (DE \pm 5.1) años. Ningún paciente tenía alteraciones coroideas registradas. Respecto a las LO, 3 (13.6%) niños las presentaban, con una edad media de 1.3 (DE \pm 1.2) años al diagnóstico (**Figura 3**).

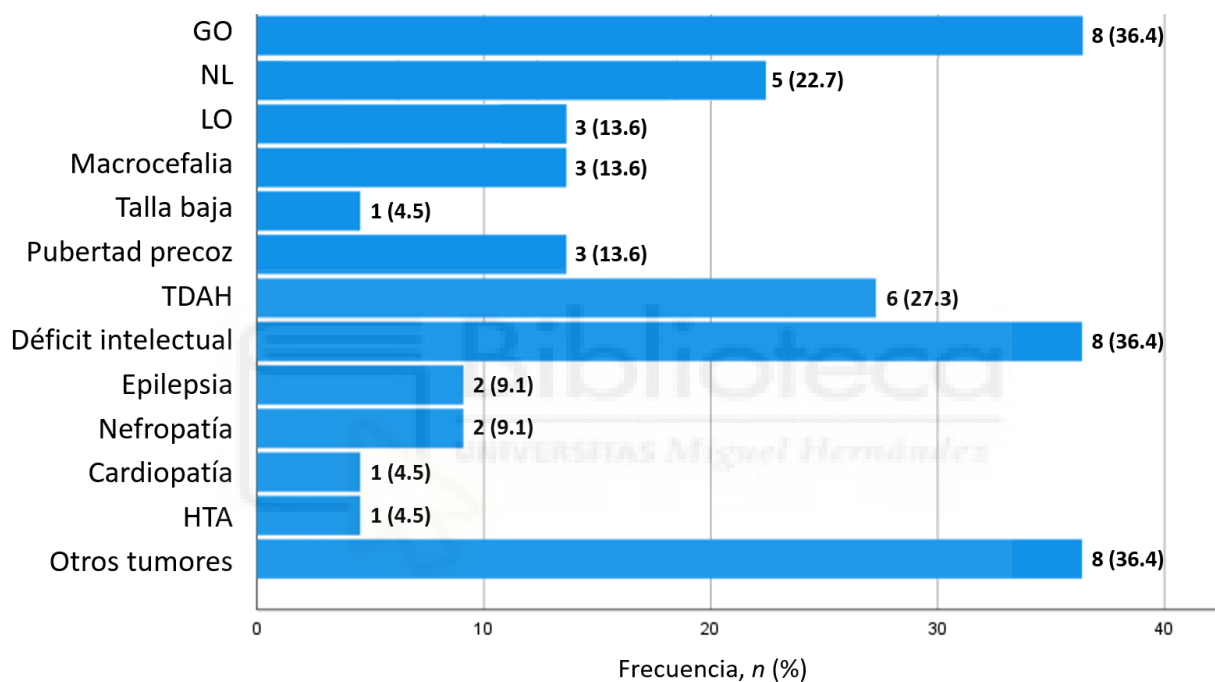


Figura 3: Frecuencia de las manifestaciones clínicas no cutáneas y de las comorbilidades. GO = Glioma óptico; NL = Nódulos de Lynch; LO = Lesiones óseas; TDAH = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; HTA = Hipertensión arterial.

7.4 COMORBILIDADES

Fueron 3 (13.6%) los individuos con macrocefalia, 3 (13.6%) los que habían desarrollado pubertad precoz y 1 (4.5%) el que presentó talla baja. Además, 8 (36.4%) tenían disfunción intelectual y 6 (27.3%) TDAH, siendo 5 (80%) los casos coincidentes. Hubo 2 (9.1%) niños con epilepsia y 1 (4.5%) con alteraciones cardiológicas, concretamente, debido al crecimiento de neurofibromas en cavidades cardiacas. También 1 (4.5%) fue diagnosticado de HTA y 2 (9.1%) de hidronefrosis bilateral prenatalmente (**Figura 3**).

Respecto a las neoplasias distintas a aquellas clásicamente asociadas a la NF1, un total de 8 (36.4%) individuos habían sido diagnosticados de las mismas. Desglosándolos, se hallaron los siguientes tumores: 1 (12.5%) adenoma hipofisario, 2 (25%) tumores medulares, 1 (12.5%) feocromocitoma, 1 (12.5%) angiodisplasia renal, 1 rabdomiosarcoma embrionario (12.5%), 7 (87.5%) hamartomas cerebrales y 2 (25%) quistes óseos.

7.5 ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD AL DIAGNÓSTICO

En aquellos niños con antecedentes familiares, la edad media diagnóstica de NF1 fue de 0.5 (DE \pm 0.5) años, mientras que en aquellos sin antecedentes familiares fue más tardía, a los 3.6 (DE \pm 3.2) años, resultando la diferencia estadísticamente significativa (p -valor = 0.009).

Respecto a los criterios pigmentarios cutáneos, en ausencia de MCCL, únicamente podrían haberse diagnosticado 16 de los 22 niños durante el periodo de seguimiento debido a que no cumplirían estrictamente con los criterios de los *NIH* ni de Legius. Además, la edad media al diagnóstico ascendería a 5.8 (DE \pm 3.8) años, diferencia que es estadísticamente significativa (p -valor = 0.002) si la comparamos con la media de toda la cohorte. Dicho contraste no ha sido estadísticamente significativo (p -valor = 0.11) en el caso de las efélides, donde la edad media diagnóstica es de 3.3 (DE \pm 3.7) años. Asimismo, en 3 sujetos habría sido imposible establecer el diagnóstico de NF1 porque no cumplirían con los criterios diagnósticos, bajo las condiciones previamente expuestas (**Tabla 2**).

En cuanto al estudio genético, la edad media al diagnóstico sería de 3.2 (DE \pm 3.2) años, que si se compara con la edad media al diagnóstico de toda la cohorte, no se hallan diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0.32). Únicamente en 2 niños no se habría podido alcanzar el diagnóstico de NF1 bajo las condiciones inicialmente expuestas (**Tabla 2**).

Características	<i>n</i>	Edad al diagnóstico, media (DE)	<i>p</i> -valor
Antecedentes familiares			
No	17	3.6 (± 3.2) años	
Sí	5	0.5 (± 0.5) años	
Contraste de hipótesis			0.009
MCCL			
No	16	5.8 (± 3.8) años	
Sí*	22	2.9 (± 3.1) años	
Contraste de hipótesis			0.002
Efélides			
No	19	3.3 (± 3.7) años	
Sí*	22	2.9 (± 3.1) años	
Contraste de hipótesis			0.11
Diagnóstico genético			
No	20	3.2 (± 3.2) años	
Sí*	22	2.9 (± 3.1) años	
Contraste de hipótesis			0.32

Tabla 2: Análisis estadístico. *Edad media al diagnóstico de NF1 de toda la cohorte. MCCL = Manchas café con leche; DE = desviación estándar.

8) DISCUSIÓN

El actual trabajo nos ha permitido recoger, describir y analizar información de una muestra de pacientes pediátricos con NF1 en el área de Alicante, lo que posibilita contrastar los datos obtenidos con aquellos publicados en la literatura científica.

Según ésta, los hallazgos más útiles para el diagnóstico y la principal causa de sospecha de NF1 son las MCCL, constituyendo así un motivo importante de derivación a dermatología, lo cual concuerda con los resultados del presente estudio y pone de manifiesto su relevancia diagnóstica^{2,3,14}. Trabajos previos describen que el 66-99% de los niños afectados por NF1 tienen seis o más MCCL antes de cumplir los 2 años²², siendo en nuestro estudio algo menor (54.5%), probablemente debido al reducido tamaño muestral. Igualmente, en nuestra cohorte, todos los sujetos manifestaron MCCL, similar a lo que ocurre en otras series publicadas hasta la fecha (**Tabla 3**). Es posible que la obligatoriedad de tener al menos un criterio cutáneo para poder ser incluido en el estudio haya sobrestimado ligeramente su frecuencia, pues son escasos los estudios publicados que hayan evidenciado una prevalencia del 100%.

Las efélides también las encontramos en muchos de los niños con NF1, con un 59.1% en nuestra serie. Trabajos previos objetivan una frecuencia variable, desde un 21.1% hasta un 93.7% (**Tabla 3**). No obstante, a diferencia de con las MCCL, el presente trabajo no mostró una mejora significativa en el papel que juegan en la edad media al diagnóstico, probablemente resultante del limitado número de participantes.

Ambas lesiones cumplen un papel sustancial en el diagnóstico de la NF1, no solo por su elevada frecuencia, sino por ser las manifestaciones más fácilmente reconocibles y aquellas que aparecen en edades más tempranas^{3,16,22}. Sin embargo, la catalogación de otras genodermatosis que también cursan con MCCL y efélides condiciona negativamente el diagnóstico

basado exclusivamente en criterios pigmentarios por el riesgo de encontrarse ante un falso positivo^{14,16}. No obstante, la baja frecuencia de estas entidades en contraste con la NF1 hace de éste un suceso improbable¹⁴.

El siguiente criterio más común son los NFc y los NFp, cuya frecuencia en otros estudios retrospectivos es del 20-49% y de 23-43.6%, respectivamente (**Tabla 3**), cosa que concuerda con los resultados obtenidos en nuestra serie. Destaca la diferencia respecto a los adultos, en quienes los NFc están presentes en más del 97% de los mayores de 18 años^{3,4,23}. Es menester mencionar la importancia de identificar los NFp, pues algunos pueden evidenciarse ya en el periodo neonatal, lo que podría hacer del estudio ecográfico prenatal una herramienta útil para el diagnóstico de NF1^{22,24}.

Según la literatura, los GO están presentes en aproximadamente el 5-15% de los niños con NF1 (**Tabla 3**). No obstante, nuestra serie ha descrito una frecuencia de 36.4%, probablemente debido al protocolo del presente hospital de realizar una resonancia nuclear magnética de control en todo paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de NF1²².

En cuanto a los NL, aunque suponen un elemento clave en el diagnóstico de NF1 durante la adolescencia y la edad adulta^{3,4,23}, con prevalencias superiores al 80%, su menor frecuencia en población infantil, un 22.7% en el presente estudio, junto con las dificultades que plantea el examen oftalmológico en la población pediátrica, limitan su utilidad²².

Las alteraciones esqueléticas suponen las lesiones menos comunes, concordando nuestros hallazgos con los descritos en la literatura (**Tabla 3**). Presentan la ventaja diagnóstica de que pueden manifestarse a cualquier edad, favoreciendo así un diagnóstico precoz en caso de reconocerse en el periodo postnatal inmediato^{2,22}.

Semiología	Estudio actual (2022)	A. Duat Rodríguez et al. ² (2015)	Boulanger y Larbrisseau ²⁸ (2005)	Crossen et al. ²⁷ (1998)	Obringer et al. ²⁵ (1989)	Huson et al. ²⁴ (1988)
n, (%) de sujetos	22 (100)	239 (100)	279 (100)	150 (100)	160 (100)	168 (100)
MCCL	22 (100)	238 (99.6)	277 (99.3)	145 (96.7)	109 (97)	165 (98.2)
Efélides	13 (59.1)	224 (93.7)	59 (21.1)	128 (85.3)	91 (81)	118 (70)
NFc	10 (45.4)	49 (20)	107 (38.4)	60 (49)	17 (15)	66 (39.2)
NFp	6 (27.3)	55 (23)	69 (24)	40 (26.6)	-	73 (43.6)
Gliomas ópticos	8 (36.4)	75 (31.4)	41 (14.7)	17 (11.3)	5 (4)	9 (5.1)
Nódulos de Lisch	5 (22.7)	103 (43.1)	137 (49.1)	78 (52)	34 (28)	140 (83.9)
Lesiones óseas	3 (13.6)	(7.1)	30 (10.8)	11 (7.8)	5 (6)	17 (10.2)
Macrocefalia	3 (13.6)	40 (16.7)	53 (19)	-	-	-
Talla baja	1 (4.5)	46 (19.2)	50 (17.9)	-	-	-
Pubertad precoz	3 (13.6)	12 (5)	9 (3.2)	3 (2)	-	-
TDAH	6 (27.3)	55 (23)	113 (40.5)	-	-	-
Déficit intelectual	8 (36.4)	21 (8.7)	17 (6.1)	19 (17.2)	-	-
Epilepsia	2 (9.1)	11 (4.6)	9 (3.2)	1 (0.7)	-	9 (5.1)
Nefropatía	2 (9.1)	1 (0.4)	4 (1.4)	-	-	-
Cardiopatía	1 (4.5)	5 (2)	-	-	-	-
HTA	1 (4.5)	5 (2)	4 (1.4)	-	-	-
Otros tumores	8 (36.4)	179 (74)	81 (29)	7 (4.7)	-	-

Tabla 3: Tabla comparativa entre diferentes cohortes de pacientes pediátricos con NF1. MCCL = Manchas café con leche; NFc = Neurofibromas cutáneos; NFp = Neurofibroma plexiforme; TDAH = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; HTA = Hipertensión arterial.

Los estudios de Obring et al.²⁵ y Huson et al.²⁶ fueron pioneros en la descripción de los criterios de los *NIH* en los niños, poniendo por primera vez de manifiesto las peculiaridades y limitaciones que estos comportan en la población pediátrica. Posteriormente, Cnossen et al.²⁷ y Boulanger y Larbrisseau²⁸ describieron otros rasgos fenotípicos y comorbilidades auxiliares de la NF1 que, aunque no formen parte de los criterios del *NIH*, pueden orientar el diagnóstico. En conjunto, nuestros resultados son coherentes con aquellos descritos por otros autores (**Tabla 3**). Destacar el caso del déficit intelectual, cuya mayor frecuencia en nuestro estudio podría explicarse por la creciente concienciación que existe actualmente por el rendimiento académico.

La existencia de antecedentes familiares de NF1 logra que se alcance el diagnóstico en edades más tempranas, probablemente porque se dispone de 1 criterio clínico de base^{14,15,22}. A pesar de que, por consenso, se considera que la mitad de los casos son hereditarios, solo el 22.7% de los niños de nuestro estudio tenían algún ascendiente con NF1^{3-5,9}. Posiblemente esto se deba al reducido tamaño muestral y a la ausencia de comorbilidad grave en muchos de los niños afectos, lo que no incita a los familiares a solicitar asistencia sanitaria. Dado el beneficio de los antecedentes familiares de NF1 para lograr un diagnóstico precoz, nuestra recomendación sería que los progenitores también fueran explorados en busca de, al menos, lesiones cutáneas de NF1.

A pesar de todo lo expuesto, no es infrecuente en la práctica clínica tener que escoger entre confirmar la sospecha diagnóstica mediante el estudio genético o esperar al desarrollo de otros criterios, cosa que prolonga la ansiedad en los progenitores³. Con el objetivo de lograr un diagnóstico más temprano, algunos autores han propuesto modificar los criterios de los *NIH* de 1988^{13-15,18}.

Este fue el caso de Legius et al¹³. quienes, en el año 2021, publicaron una revisión de los criterios en cuestión. Sin embargo, a nuestro parecer, la única modificación relevante fue la inclusión del estudio genético como criterio diagnóstico, aunque éste ya estaba considerado como tal en la práctica clínica^{3,4,15}. Así, con la información disponible, no parece que su uso mejore sensiblemente el diagnóstico precoz de la NF1²⁹, pues termina por emplearse más bien para confirmar definitivamente el diagnóstico cuando el mismo ya se ha establecido mediante criterios clínicos^{2,3}.

En contraposición, otros autores han abogado por la inclusión de nuevos criterios clínicos. Aquellos más ampliamente estudiados son el NA y el XGJ, cuya asociación con la NF1 ha sido descrita en múltiples estudios^{14,18}. Además, al aparecer a edades tempranas, su incorporación favorecería el diagnóstico precoz de la NF1^{14,18}.

El actual estudio exhibió la presencia de NA en el 22.7% de los sujetos, lo cual concuerda con los datos aportados por la literatura^{2,3,18,30}. No obstante, se considera que su prevalencia ha de ser mayor, puesto que no se aprecian fácilmente a no ser que se busquen activamente, lo que explica que su frecuencia en otros estudios oscile entre el 9-78%^{2,3,14,18}. Asimismo, la frecuencia de XGJ en nuestra cohorte fue del 4.5%, encontrándose también dentro del rango descrito en anteriores estudios^{2,18}. Sin embargo, al ser una lesión que tiende a la resolución espontánea, probablemente también exista una infraestimación de su frecuencia real^{2,14,18}.

Reconocer las limitaciones, reinterpretar y adaptar el diagnóstico de la NF1 basado en los criterios diagnóstico establecidos por los *NIH* es algo en lo que concordamos con Legius et al¹³. No obstante, estimamos que la inclusión de las lesiones cutáneas mencionadas anteriormente también permitiría cerciorar el diagnóstico de NF1 más precozmente o al menos facilitar la toma de decisiones hasta obtener los resultados del estudio genético.

8.1 LIMITACIONES

El presente estudio tiene una base retrospectiva, por lo que es posible que información relevante no haya sido adecuadamente registrada.

El reducido tamaño muestral puede haber influido negativamente en los resultados, tanto descriptivos como analíticos.

El momento en el que se registraron los hallazgos hace referencia a cuándo se objetivaron por un especialista, pudiendo concordar o no con la edad real de aparición.

Las anomalías coroideas propuestas por Legius et al. para el diagnóstico de NF1 pueden no haber sido evaluadas adecuadamente, pues durante la mayor parte del seguimiento, los susodichos criterios aún no habían sido publicados, ocasionando que éstas no se buscasen activamente en la exploración oftalmológica rutinaria.

8.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante y se obtuvo la colaboración del Servicio de Dermatología para la utilización de la base de datos (**Anexo 8**).

Asimismo, también cuenta con la aprobación de la Oficina de Investigación responsable del Vicerrectorado de investigación de la Universidad Miguel Hernández y dispone del siguiente Código de Investigación Responsable: TFG.GME.MIBM.MGP.220712 (**Anexo 9**).

9) CONCLUSIONES

- De entre las lesiones cutáneas consideradas como criterio diagnóstico de NF1, las MCCL constituyen las manifestaciones más frecuentes, precoces y relevantes, a diferencia de las efélides y los neurofibromas.
- Un 27.3% de pacientes presentaron manifestaciones cutáneas no incluidas en los criterios diagnósticos de NF1.
- Los gliomas ópticos suponen el criterio diagnóstico no cutáneo más frecuente en nuestra serie (36.4%), seguidos por los nódulos de Lisch y las lesiones óseas.
- Las comorbilidades más comúnmente halladas han sido el déficit intelectual y la existencia de otros tumores, con una prevalencia del 36.4% en ambos casos.
- Únicamente un 22.7% de los sujetos presentaban antecedentes familiares de NF1.
- En un 54.5% de los pacientes se efectuaron pruebas de diagnóstico genético.
- Se sugiere que los antecedentes familiares de NF1 y las MCCL tienen un papel significativo para el diagnóstico precoz de NF1, pero no así el diagnóstico genético ni las efélides.
- Los datos de nuestra cohorte parecen no diferir de aquellos publicadas en la literatura.
- La incorporación de nuevos criterios diagnósticos dermatológicos podría ser de ayuda para facilitar el diagnóstico clínico precoz de NF1 en la edad pediátrica.

10) BIBLIOGRAFÍA

1. Choi J, An S, Lim SY. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. Arch craniofacial Surg [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Dec 25];23(1):6–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255591/>
2. Duat Rodríguez A. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en la edad pediátrica [PhD thesis on the Internet]. Spain: Autonomous University of Madrid; 2015 [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/667203/duat_rodriguez_anna.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2022 Dec 25];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014052/>
4. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 [Internet]. GeneReviews(R). 2022 [cited 2022 Dec 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
5. Sur ML, Armat I, Sur G, Pop DC, Samasca G, Lupan I, et al. Neurofibromatosis in Children: Actually and Perspectives. Child (Basel, Switzerland) [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Dec 25];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053664/>
6. Ardizzone A, Capra AP, Campolo M, Filippone A, Esposito E, Briuglia S. Neurofibromatosis: New Clinical Challenges in the Era of COVID-19. Biomedicines [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Dec 26];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625677/>
7. Roman Souza G, Abdalla A, Mahadevan D. Clinical trials targeting neurofibromatosis-associated tumors: a systematic review. Neuro-oncology Adv [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Dec 27];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291225/>

8. Riva M, Martorana D, Uliana V, Caleffi E, Boschi E, Garavelli L, et al. Recurrent NF1 gene variants and their genotype/phenotype correlations in patients with Neurofibromatosis type I. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Dec 27];61(1):10–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34427956/>
9. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Dec 27];22(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072574/>
10. Bui A, Jiang C, McKay RM, Klesse LJ, Le LQ. Insights into the Pathogenesis of NF1-Associated Neoplasms. *JID Innov Ski Sci from Mol to Popul Heal* [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 Dec 27];1(3):100044. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34604833/>
11. Neurofibromatosis: Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* [Internet]. 1988 May 1 [cited 2022 Dec 27];45(5):575–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3128965/>
12. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2. *JAMA* [Internet]. 1997 Jul 2 [cited 2022 Dec 27];278(1):51–7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550010065042>
13. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* [Internet]. 2021 May 19 [cited 2022 Dec 28];23(8):1506–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012067/>
14. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for

- pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Dec 28];141(2):177–91.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34928431/>
15. Pinti E, Nemeth K, Staub K, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. Diagnostic difficulties and possibilities of NF1-like syndromes in childhood. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 29];21(1).
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325699/>
16. Rauen KA. Defining RASopathy. *Dis Model Mech* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Dec 29];15(2).
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35103797/>
17. Aronson M, Colas C, Shuen A, Hampel H, Foulkes WD, Feldman HB, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group. *J Med Genet* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Dec 29];59(4):318–27.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622763/>
18. García-Martínez FJ, Duat-Rodríguez A, Esteban EA, Torrelo A, Morel LN, Hernández-Martín A. Cutaneous Manifestations not Considered Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis Type 1. A Case-Control Study. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2022 Nov-Dec [cited 2022 Dec 29];113(10):923–29.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636506/>
19. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 29];143(5).
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010905/>
20. Sharawat IK, Panda PK, Sihag RK, Panda P, Dawman L. Efficacy and safety profile of Selumetinib in symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Sci* [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Dec 29]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301838/>

21. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2022 Dec 29];382(15):1430–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187457/>
22. García-Martínez FJ, Hernández-Martín A. Neurofibromatosis Type 1: Diagnostic Timelines in Children. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2022 Nov 9 [cited 2022 Dec 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36370836/>
23. Duat Rodríguez A, Martos Moreno G, Martín Santo-Domingo Y, Hernández Martín A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falcó Rojas ML, et al. Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Sep 1 [cited 2022 Dec 30];83(3):173–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541118/>
24. Dare AJ, Gupta AA, Thipphavong S, Miettinen M, Gladdy RA. Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1. *Neuro-oncology Adv* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Dec 30];2(Suppl 1):i124–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642738/>
25. Obringer A, Meadows A, Zackai E. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* [Internet]. 1989 [cited 2022 Dec 30];143(6):717–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2499182/>
26. Huson S, Harper P, Compston D. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain a J Neurol* [Internet]. 1988 Dec [cited 2022 Dec 30];111(6):1355–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3145091/>
27. Cnossen MH, De Goede-Bolder A, Van Den Broek KM, Waasdorp CME, Oranje AP, Stroink H, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* [Internet]. 1998 [cited 2022 Dec 30];78(5):408–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9659085/>

28. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 30];32(2):225–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16018159/>
29. Ho WY, Farrelly E, Stevenson DA. Evaluation of the impact of the 2021 revised Neurofibromatosis type 1 diagnostic criteria on time to diagnosis. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2022 Dec 30];188(9):2584–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779212/>
30. Angelova-Toshkina D, Holzapfel J, Huber S, Schimmel M, Wieczorek D, Gnekow AK, et al. Neurofibromatosis type 1: A comparison of the 1997 NIH and the 2021 revised diagnostic criteria in 75 children and adolescents. *Genet Med* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Dec 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35713653/>



11) ANEXOS

ANEXO 1

Tabla 4: Comparison of the NIH diagnostic clinical criteria for NF1 from 1988 with the newly revised NF1 diagnostic criteria according to Legius³⁰.

Revised diagnostic criteria for NF1 according to Legius (2021)	NF1 diagnostic criteria according to the NIH Consensus Development Conference (1988)
<p>(A) The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent with NF1 and if ≥ 2 of the following features are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 café-au-lait macules > 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and > 15 mm in postpubertal individuals ^a • freckling in the axillary or inguinal region ^a • ≥ 2 neurofibromas of any type or ≥ 1 plexiform neurofibroma • optic pathway glioma • ≥ 2 Lisch nodules identified by slit-lamp examination or ≥ 2 choroidal by coherence tomography/near-infrared reflectance imaging • a distinctive osseus lesion such as sphenoid wing dysplasia ^b, anterolateral bowing of the tibia or pseudoarthrosis of a long bone ^c • a heterozygous pathogenic NF1 gene variant with a varying allele frequency of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells <p>(B) A child of parent who meets the diagnostic criteria specified in A meets the diagnosis of NF1 if ≥ 1 of the criteria in A are present ^d</p>	<p>An individual meets the diagnostic criteria for NF1 if ≥ 2 of the following features are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 café-au-lait macules > 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and > 15 mm in postpubertal individuals • axillary or inguinal freckles (Crow's sign) • ≥ 2 neurofibromas of any type or ≥ 1 plexiform neurofibroma • optic glioma • ≥ 2 Lisch nodules • a distinctive osseus lesion such as sphenoid wing dysplasia or thin of the cortex of the long bones (with or without pseudoarthrosis). • a first-degree relative NF1 (parent, sibling, or offspring) diagnosed with NF1 by the above criteria.

^aIf only café-au-lait macules and freckles are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the individual might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckles) must be bilateral.

^bSphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.

^cThinning of the long bone cortex turned out not to be primary lesion. Instead, anterolateral bowing of the limb and medulla narrowing canal as well as cortical thickening in the tibia and/or fibula is observed. Therefore, the orthopaedic criterion has been rephrased accordingly.

^dIn the revised diagnostic criteria, only an affected parent but not affected siblings and offspring qualify as a criterion for NF1. If only siblings are affected, the diagnosis of CMMRD is possible. "Offspring" was omitted because if an adult has only one diagnostic criterion and one offspring meeting the diagnostic criteria, mosaic NF1 cannot be excluded.

NF1 = Neurofibromatosis Type 1; NIH = National Institutes of Health; CMMRD = Constitutional Mismatch Repair Deficiency.

ANEXO 2

Tabla 5: Diagnostic criteria for Legius syndrome¹³.

<p>(A) The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with Legius syndrome if the following criteria are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 café-au-lait macules bilaterally distributed and no other NF1-related diagnostic criteria except for axillary or inguinal freckling • A heterozygous pathogenic variant in <i>SPRED1</i> with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as with blood cells
<p>(B) A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merit a diagnosis of Legius syndrome if one or more criteria in A are present</p>

NF1 = Neurofibromatosis Type 1; *SPRED1* = Sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1.

Tabla 6: Scoring system to determine germline testing eligibility for CMMRD¹⁷.

Indication for CMMRD testing in patient with ≥ 3 points			
<i>Malignancies/premalignancies: one is mandatory; if more than one is present in the patient, add the points:</i>			
Carcinoma from the LS spectrum* at age < 25 years	3 points	WHO grade III or IV glioma at age < 25 years	2 points
Multiple bowel adenomas at age < 25 years and absence of APC/MUTYH mutation(s) or a single high-grade dysplasia adenoma at age < 25 years	3 points	NHL of T cell lineage or sPNET at age < 18 years	2 points
		Any malignancy at age < 18 years	1 point
<i>Additional features: optional; if more than one of the following is present, add the points:</i>			
Clinical sign of NF1 and/or ≥ 2 hyperpigmented and/or hypopigmented skin alterations > 1 cm	2 points	Multiple pilomatricomas in the patient	2 points
Diagnosis of LS in a first-degree or second-degree relative	2 points	One pilomatricoma in the patient	1 point
Carcinoma from LS spectrum* before the age of 60 in a first-degree, second-degree or third-degree relative	1 point	Agenesis of the corpus callosum or non-therapy-induced cavernoma in the patient	1 point
A sibling with carcinoma from the LS spectrum*, high-grade glioma, sPNET or NHL	2 points	Consanguineous parents	1 point
A sibling with any type of childhood malignancy	1 point	Deficiency/reduced levels of IgG2/4 and/or IgA	1 point

* Colorectal, endometrial, small bowel, ureter, renal pelvis, biliary tract, stomach, bladder carcinoma.

CMMRD = Constitutional Mismatch Repair Deficiency; LS = Lynch Syndrome; APC = Adenomatous polyposis coli; MUTYH = mutY DNA glycosylase; WHO = World Health Organization; NF1 = Neurofibromatosis Type 1; NHL = Non-Hodgkin's Lymphoma; sPNET = supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumours; Ig = Immunoglobulin.

Tabla 7: Diagnostic criteria for mosaic neurofibromatosis type 1 (NF1)¹³.

The diagnostic criteria for mosaic NF1 are met in an individual if any of the following is present:

1. A pathogenic heterozygous *NF1* variant with a variant allele fraction of significantly less than 50% in apparently normal tissue such as white blood cells AND one other NF1 diagnostic criterion (except a parent fulfilling diagnostic criteria for NF1)

2. An identical pathogenic heterozygous *NF1* variant in two anatomically independent affected tissues (in the absence of a pathogenic *NF1* variant in unaffected tissue) ^a

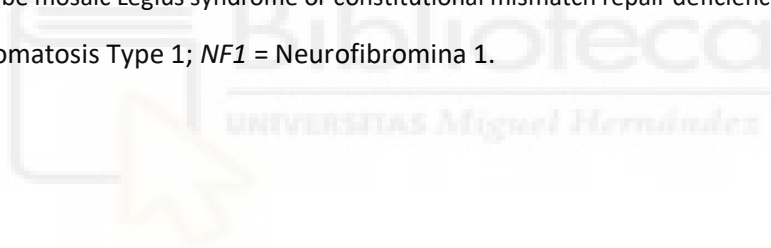
3. A clearly segmental distribution of café-au-lait macules or cutaneous neurofibromas AND...
 - Another NF1 diagnostic criterion (except a parent fulfilling diagnostic criteria for NF1) ^bor
 - Child fulfilling diagnostic criteria for NF1.

4. Only one NF1 diagnostic criterion from the following list: freckling in the axillary and inguinal region, optic pathway glioma, two or more Lisch nodules or two or more choroidal abnormalities, distinctive osseous lesion typical for NF1, two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma AND a child fulfilling the criteria for NF1

^aNeurofibroma and overlying hyperpigmented skin count for one tissue only; different tissues originating from the same primary affected lesion count for one tissue only.

^bIf only café-au-lait macules and freckling are present, the diagnosis is most likely mosaic neurofibromatosis type 1 but rarely might be mosaic Legius syndrome or constitutional mismatch repair deficiency syndrome.

NF1 = Neurofibromatosis Type 1; *NF1* = Neurofibromina 1.



ANEXO 3

Tabla 8: Treatment of manifestations in individuals with NF1⁴.

Manifestation	Treatment	Considerations/Others
Optic pathway gliomas (OPG)	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoring by brain MRI and management per ophthalmologist and oncologist with experience in NF1. - Chemotherapy for progressive OPG, although the results are mixed. - Surgical treatment is usually reserved for cosmetic palliation in a blind eye. 	<ul style="list-style-type: none"> - Children with NF1 and low-grade progressive gliomas (most of which were OPG) had better survival with carboplatin and vincristine than children with or without NF1 who had similar tumours. - Radiotherapy is usually avoided due to more risk of including malignancy or Moya moya vasculopathy in the exposed field.
Cutaneous neurofibromas	<ul style="list-style-type: none"> - Surgical removal, laser, or electrocautery for neurofibromas that are disfiguring or in locations that result in discomfort (for example, at belt or collar lines). 	<ul style="list-style-type: none"> - Laser ablation is rapid and effective for removing large numbers of neurofibromas with satisfactory cosmetic results.
Plexiform neurofibromas	<ul style="list-style-type: none"> - Assess size, extent, and monitor growth with MRI. - Monitor for pain, neurologic deficit, and/or tumour growth (which suggest MPNST). - Exam by MRI, PET, or PET/CT when MPNST is suspected; definitive diagnosis of MPNST requires biopsy. - Selumetinib, a MEK inhibitor, is FDA-approved for treatment of NF1-related inoperable plexiform neurofibromas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Surgical removal of small superficial plexiform neurofibromas may be possible. - Surgical treatment of larger tumours is often unsatisfactory because of involvement with nerves and tendency to grow back. - Radiotherapy is contraindicated due to risk of inducing MPNST.
Malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST)	<ul style="list-style-type: none"> - Management per surgical and/or medical oncologists familiar with NF1. - Complete surgical excision, when possible, is the only treatment that offers the possibility of cure. - Adjuvant chemotherapy or radiotherapy may be helpful in some. 	<ul style="list-style-type: none"> - Treatment for MPNST involving MEK inhibitors, immunotherapy, and/or radiation therapy are currently being evaluated in clinical trials.

Hematologic malignancies	- Management per oncologist with experience in treatment of NF1.	
Brain tumours	- Monitoring by brain MRI and management per oncologist with experience in NF1.	- Brain stem and cerebellar gliomas in those with NF1 are usually less aggressive than in person without NF1. - Avoid radiation therapy, as MPNST or other gliomas may develop within treatment field. Transformation of a pilocytic astrocytoma to a more malignant brain tumour may occur after radiation therapy in person with NF1.
Breast cancer	- Although more aggressive breast cancer is reported in NF1, women with NF1 should be treated in the same manner as others with similar pathology and tumour markers.	- Avoiding radiotherapy, if possible, is reasonable.
Pain	- Depends on nature, severity, and degree to which it interferes with ADL. - Treatment is empiric and similar to that in those without NF1.	- Persons with intractable pain that interferes with ADL despite conventional treatment should be referred to pain specialist.
Intellectual disability	- Management per developmental specialist.	
Psychiatric manifestations	- Methylphenidate treatment may be beneficial in children with ADHD.	
Seizures	- Management per neurologist with experience in treatment of epilepsy.	
Long bone dysplasia	- Assess by X-ray when suspected on clinical exam. - Consider CT or 3D-CT reconstruction when surgical treatment is planned.	- Surgical treatment of tibial pseudoarthrosis is difficult and often unsatisfactory.
Sphenoid wing dysplasia with or without associated plexiform neurofibroma	- Management per craniofacial team with experience in treatment of NF1.	- Management recommendations for orbital/periorbital plexiform neurofibroma in children with NF1 have been made by a multidisciplinary expert task force.

Scoliosis	- Management per orthopaedist.	- Treatment similar to that of idiopathic scoliosis.
Osteopenia	- Vitamin D and calcium supplementation to reduce risk of developing osteoporosis. - Bisphosphonate treatment of osteoporosis may be helpful.	- Hypovitaminosis D is common in persons with NF1 of all ages.
Hypertension	- Treatment per nephrologist and/or cardiologist based on cause of hypertension.	
Moya moya vasculopathy	- MR angiography to assess NF1 vasculopathy. - Treatment per neurologist and vascular surgeon.	
Cardiac manifestation	- Management per cardiologist and cardiac surgeon.	
Precocious puberty	- Management per endocrinologist.	

NF1 = Neurofibromatosis Type 1; OPG = Optic Pathway Gliomas; MPNST = Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours; CT = Computed Tomography; MRI = Magnetic Resonance Imaging; MR = Magnetic Resonance; PET = Positron Emission Tomography; MEK = Mitogen-activated protein Kinase; FDA = Food and Drug Administration; ADL = Activities of Daily Living; ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

ANEXO 4

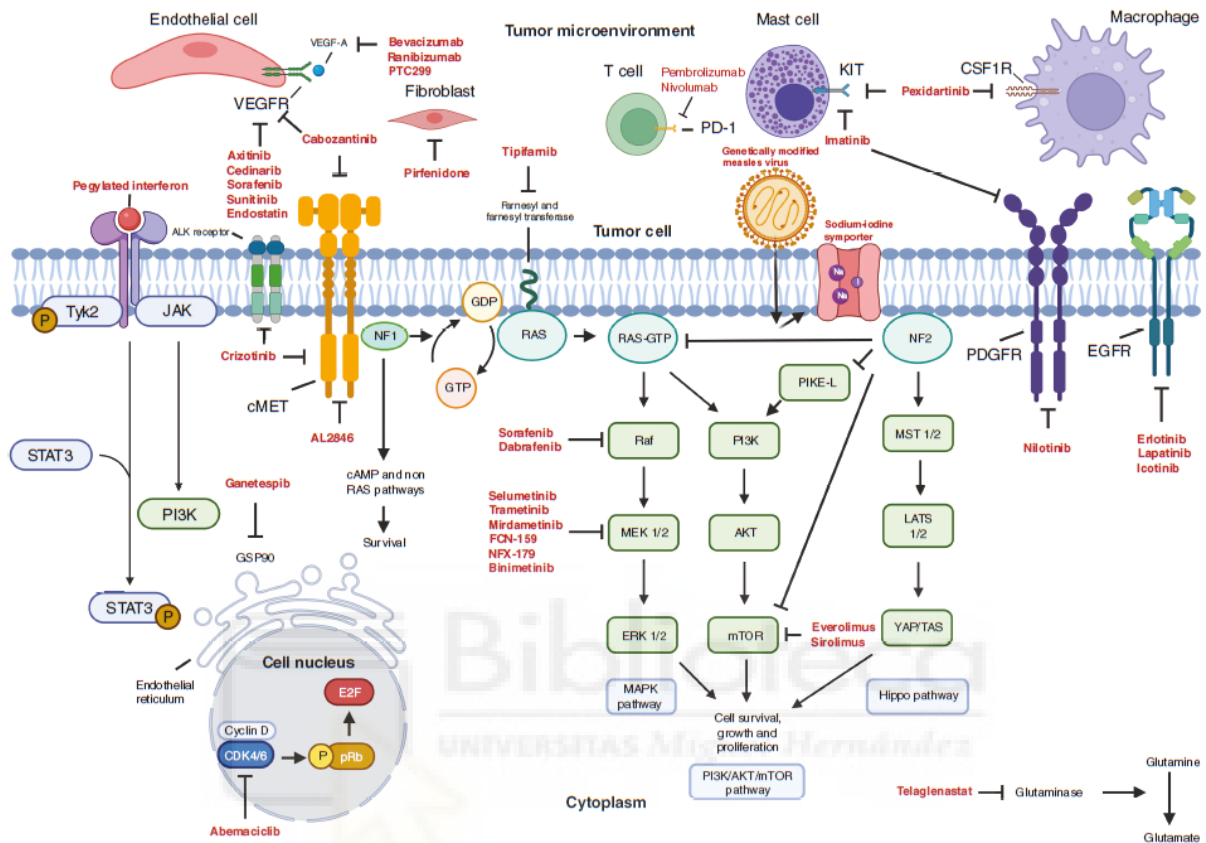
Tabla 9: Screening for major NF1 complications³.

Sought Complications	Affected patients	Screening modality
Dermatological manifestations	Subcutaneous, internal, and plexiform NF: malignant transformation? Esthetic or functional problems?	Children, adults Clinical examination: Pain, neurological deficit, increase in size, functional and psychological repercussions Additional examinations: optional Indications: suspicion of malignancy, preoperative, internal NF risk factor
	Juvenile xanthogranuloma (JXG)	Children Physical examination If JXG present: palpation of ganglionic areas and complete blood count
Orthopedic manifestations	Bone dysplasia and pseudarthrosis of the long bones, fractures	Children, adults Clinical examination: search for gibbosity, bone deformity. X-ray if abnormalities found on clinical examination
	Scoliosis	Children, adults Physical examination Additional examinations (optional): Front and profile X-ray views of the spine if clinical abnormalities found (1st line) MRI should be reserved for forms with vertebral and/or costal dysplasia (expert consensus) Pulmonary function tests to evaluate the impact of severe scoliosis
Endocrinological manifestations	Bone mineralization disorder, osteoporosis	Children, adults Consider bone densitometry scans based on clinical examination, vitamin D levels and X-ray results
	Pubertal and growth disorders	Children Follow pubertal development and the growth curve, measure head circumference.
Cardiac and vascular manifestations	Essential and secondary hypertension	Children, adults Physical examination: Blood pressure measurement at each consultation (at least annually), discuss the possibility of ambulatory measurement Look for signs suggestive of pheochromocytoma Additional examinations if high blood pressure. As a first-line examination: angio-CT scan of the renal arteries and abdominal CT Plasma and/or urinary determination of metanephrines in adults.
	Cardiac abnormalities	Children, adults Clinical examination
	Hemorrhagic manifestations	Children, adults Assess hemostasis before any surgical, dental or obstetric procedure.
Pain, psychological repercussions, quality of life	Children, adults	Clinical examination Offer psychological counseling, pain specialist referral
Otolaryngologic manifestations	Deafness, neurinoma, phonatory disorder, laryngeal NF	Children, adults Otolaryngologic examination with tuning fork
Neurological manifestations	OPG	Children Interview: repeated falls leading to suspicion of decrease visual acuity or visual field amputation Neurological and ocular examination: strabismus, nystagmus, low visual acuity, neurological deficit, signs of intracranial hypertension. Early puberty, deviation from the growth curve, measurement of head circumference Ophthalmological screening at least once per year until the age of 13 years and then if signs appear MRI of the optic and cerebral pathways is not systematic and should be done only if suspicion of OPG
	Epilepsy, hydrocephalus, intracranial hypertension, stroke, headache	Children, adults Neurological examination Cerebral MRI and electroencephalogram guided by the abnormalities detected on clinical examination
	Developmental delay, learning difficulties, behavioral problems	Children Evaluation of psychomotor development and academic proficiency at each consultation Search for learning difficulties Comprehensive neuropsychomotor assessment before entering elementary school, support for school integration
	Medullary and nerve compression, peripheral neuropathy, Socio-professional integration	Adults Clinical examination
Cancers	MPNST (60% of cancers in NF1 patients)	Children, adults Clinical examination: recent increase in size of plexiform NF, appearance of pain. Additional examinations if signs appear If high NF-1 score: screening for internal neurofibromas by imaging (preferably by MRI).
	All other cancers	Children, adults Clinical examination: asthenia, high blood pressure, intracranial hypertension symptoms, abdominal mass, bladder signs, appearance of mass, compressive syndrome ... Screening identical to that of the general population except for earlier breast screening (> 40 years)

NF-1 = Neurofibromatosis Type 1; OPG = Optic Glioma Pathway; JXG = Juvenile Xanthogranuloma; CT = Computed Tomography; MRI = Magnetic Resonance Imaging; NF = Neurofibroma; MPNST = Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours.

ANEXO 5

Figura 4: Principales vía reguladoras involucradas en la génesis de tumores en la neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 que están siendo evaluadas para el desarrollo de tratamientos⁷.



Las mutaciones en el gen de la neurofibromatosis dan lugar a la pérdida de su efecto supresor tumoral a nivel de múltiples vías, cosa que favorece la proliferación, crecimiento y supervivencia de las células tumorales. Empero, los fármacos actuales no van dirigidos específicamente contra los mecanismos responsables. Los inhibidores de la MEK y BRAF actúan sobre la vía MAPK, los inhibidores de la mTOR en la vía PI3K/AKT/mTOR, y los inhibidores de la farnesiltransferasa sobre la vía de señalización RAS. Asimismo, la inflamación contribuye al desarrollo y progresión de tumores y viene a su vez potenciada por el reclutamiento de diversas células, tales como las células endoteliales, mastocitos, macrófagos y fibroblastos. Los inhibidores del VEGFR, VEGF-A, KIT y CSF1R actuarían reduciendo la actividad de estas células. Por otro lado, existe la posibilidad de favorecer la génesis de una respuesta inflamatoria controlada mediante el uso de interferón o inhibidores del checkpoint. Un enfoque prometedor a día de hoy lo constituye el uso de la vacuna Edmonston, la cual permitiría la inoculación de un virus del sarampión modificado genéticamente para estimular la expresión del cotransportador sodio-yodo en las células tumorales con el fin de inducir su muerte celular.

MEK = Mitogen-activated protein kinase kinase; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; MAPK = Mitogen-Activated Protein Kinase; mTOR = Mammalian Target of Rapamycin; PI3K = Phosphatidylinositol-3 Kinase; AKT = A serine/threonine protein kinase; VEGFR = Vascular Endothelial Growth Factor Receptor; VEGF-A = Vascular Endothelial Growth Factor A; KIT = Tyrosine-Protein Kinase; CSF1R = Receptor of the Colony-Stimulation Factor-1.

ANEXO 6

Figura 5: Variables recogidas.

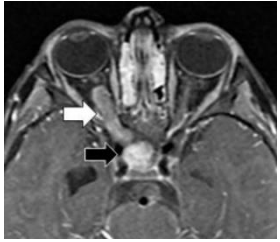
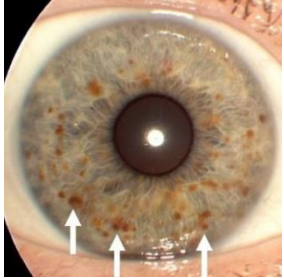
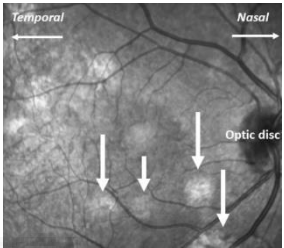

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	
SEXO: <input type="checkbox"/> VARÓN <input type="checkbox"/> MUJER	ANTECEDENTES FAMILIARES DE NF1: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
VARIABLES DE DIAGNÓSTICO	
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE NF1 (Años): <input type="checkbox"/>	ESTUDIO GENÉTICO DE NF1: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
DIAGNÓSTICO: CLÍNICO <input type="checkbox"/> GENÉTICO <input type="checkbox"/>	RESULTADO: <input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> OTRO
	EDAD CUANDO SE REALIZÓ (Años): <input type="checkbox"/>
VARIABLES CLÍNICAS CUTÁNEAS:	
PRESENCIA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	NEUROFIBROMAS PLEXIFORMES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
MANCHAS CAFÉ CON LECHE: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Nº: <input type="checkbox"/>
Nº: <input type="checkbox"/>	LOCALIZACIÓN:
LOCALIZACIÓN	CABEZA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
CABEZA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	TRONCO: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
TRONCO: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	MIEMBROS SUPERIORES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
MIEMBROS SUPERIORES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	MIEMBROS INFERIORES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
MIEMBROS INFERIORES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>
EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>	EFÉLIDES AXILARES Y/O INGUINALES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
NEUROFIBROMAS CUTÁNEOS: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>
Nº: <input type="checkbox"/>	NEVUS ANÉMICO: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
LOCALIZACIÓN:	EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>
CABEZA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	XANTOGRANULOMA JUVENIL: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
TRONCO: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>
MIEMBROS SUPERIORES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
MIEMBROS INFERIORES: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>	
VARIABLES CLÍNICAS NO CUTÁNEAS	
PRESENCIA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	ANOMALÍAS COROIDEAS: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
GLIOMA ÓPTICO: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>
EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>	LESIONES ESQUELÉTICAS/ÓSEAS: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
NÓDULOS DE LYSCH: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>
EDAD AL DIAGNÓSTICO (Años): <input type="checkbox"/>	TIPO: <input type="checkbox"/>
VARIABLES CLÍNICAS DE COMORBILIDADES/COMPLICACIONES	
PRESENCIA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	NEFROLÓGICA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
MACROCEFALIA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	CARDIOLÓGICA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
TALLA BAJA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	EPILEPSIA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
PUBERTA PRECOZ: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	HTA: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
DÉFICIT INTELECTUAL: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	TUMORAL: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
TDAH: <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	TIPO DE TUMOR: <input type="checkbox"/>

NF1 = Neurofibromatosis tipo 1; Nº = Número; TDAH = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; HTA = Hipertensión arterial.

ANEXO 7

Tabla 10: Descripción de las variables clínicas recogidas.

Variable	Descripción/Definición	Imagen
Manchas café con leche (MCCL)	Máculas de color marrón claro, pigmentadas de manera uniforme, y bordes bien definidos, localizadas en cualquier parte del cuerpo.	
Efélides axilares y/o inguinales	Manchas café con leche de pequeño tamaño (1-2 mm de diámetro aproximadamente) que se sitúan a nivel de los pliegues axilares y/o inguinales.	
Neurofibroma cutáneo (NFc)	Tumores benignos originados en las vainas de nervios del sistema nervioso periférico y que se manifiestan normalmente como lesiones cutáneas sobreelevadas de color rosado y de tamaño, forma (aplanada, sésil, pediculada), consistencia (blanda, firme, elástica) y localización variable.	
Neurofibroma plexiforme (NFp)	Origen similar a los NFc, aunque se suele manifestar como un aumento del tamaño de partes blandas, con hiperpigmentación y signos de ritidosis. A diferencia del NFc, es una lesión congénita, pueden situarse en cualquier zona corporal (incluida la visceral) y tienden a ser más agresivos localmente.	
Nevus anémico (NA)	Anomalía vascular cutánea que se suele manifestar en forma de una mácula pálida de tamaño variable, normalmente de unos 3-6 cm de diámetro, con bordes ligeramente irregulares.	
Xantogranuloma juvenil (XGJ)	Tumoración benigna, perteneciente al grupo de las histiocitosis de células de Langerhans, que se muestra normalmente como una pápula anaranjada, solitaria o múltiple, y que se puede localizar en cualquier región corporal.	

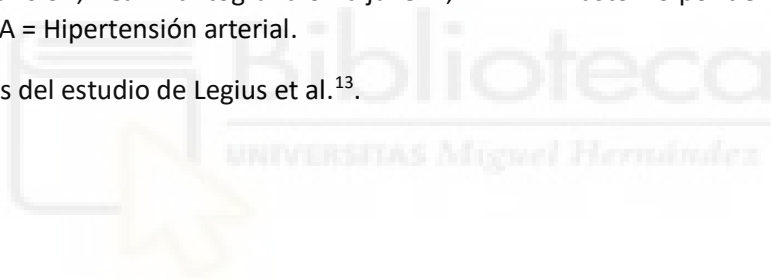
Variable	Descripción/Definición	Imagen
Glioma óptico (GO)	Astrocitomas pilocíticos juveniles localizados en la vía óptica. Normalmente se requiere de una resonancia magnética para su diagnóstico.	
Nódulos de Lynch (NL)	Hamartomas pigmentados en la superficie iris que normalmente se ven en la lámpara en hendidura como lesiones sobreelevadas, de superficie lisa, bilaterales y de color café con leche.	
Anomalías coroideas	Se presentan como nódulos brillantes e irregulares de localización coroidea, comúnmente visibles mediante un fondo de ojo con infrarrojo cercano o tomografía de coherencia óptica.	
Lesiones esqueléticas/ ósea	Se incluyen las siguientes alteraciones: displasia de huesos largos (clásicamente tibial), displasia del hueso esfenoidal, displasias vertebrales y pseudoartrosis.	

Variable	Descripción/Definición
Macrocefalia	Perímetro cefálico por encima del percentil 95 según las curvas de crecimiento, ajustado por edad y sexo, en poblaciones española.
Talla baja	Talla por debajo de - 2DE o del percentil 3, ajustado por edad y sexo, según las curvas de crecimiento en población española.
Pubertad precoz	Inicio de la pubertad antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños.
Déficit intelectual	Coficiente intelectual por debajo ≤ 70 , es decir, ≤ 2 desviaciones estándar al coeficiente intelectual total medio de la población general, además de tener dificultades para satisfacer las necesidades planteadas para su grupo de edad y nivel sociocultural.
Epilepsia	Cualquier tipo de crisis o síndrome epiléptico definido.

Variable	Descripción/Definición
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	Cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
Nefropatía	Se incluyen las siguientes alteraciones: hidronefrosis congénita y estenosis bilateral de las arterias renales.
Cardiopatía	Cualquier tipo de alteración cardíaca, entre las que se incluyen las cardiopatías congénitas, valvulopatías, miocardiopatías, etc.
Hipertensión arterial (HTA)	Presión arterial sistólica y/o diastólica por encima del percentil 95 ajustada a la edad, el sexo y la talla del paciente.
Otros tumores	Cualquier neoplasia, benigna o maligna, distinta a los GO, NFc, NFp y XGJ.

NF1 = Neurofibromatosis tipo 1; MCCL = Manchas café con leche; GO = Glioma óptico; NFc = Neurofibroma cutáneo; NFp = Neurofibroma plexiforme; NA = Nevus anémico; NL = Nódulos de Lynch; DE = Desviación estándar; DSM-IV-TR = The Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder IV Text Revision; XGJ = Xantogranuloma juvenil; TDAH = Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; HTA = Hipertensión arterial.

Imágenes extraídas del estudio de Legius et al.¹³.



ANEXO 8



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

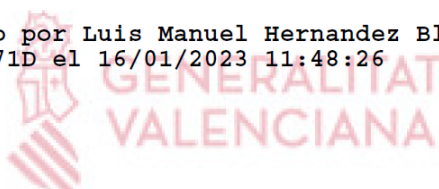
Ref. CEIm: PI2022-155 - Ref. ISABIAL: 2022-0407

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 21 de diciembre de 2022 (Acta 2022-12), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Isabel Betloch Mas** del Servicio de digestivo del Hospital General Dr. Balmis Universitario, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Rasgos fenotípicos de la enfermedad de von recklinghausen en la edad pediátrica.”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 16/01/2023 11:48:26



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

ANEXO 9



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17 de enero del 2023

Nombre del tutor/a	María Isabel Betlloch Mas
Nombre del alumno/a	Manuel Gómez-Olit Pérez
Tipo de actividad	11. Uso de datos procedentes de humanos
Título del 2. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Rasgos fenotípicos de la enfermedad de von Recklinghausen en la edad pediatria
Código/s GIS estancias	-
Evaluación Riesgos Laborales	Conforme (autodeclaración)
Evaluación Ética	Favorable
Registro provisional	220712194247
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.MIBM.MGP.220712
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: Rasgos fenotípicos de la enfermedad de von Recklinghausen en la edad pediatria ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose presentado autorización ética del CEIm del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General. Dicha información se adjunta en el presente informe.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.



La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

